

陈晴晴,孙芬芬,张欣,等. PTEN在肝纤维化中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 92-95, 107.

Chen QQ, Sun FF, Zhang X, et al. Research progress of the role of PTEN chromosome in hepatic fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 92-95, 107.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 07. 015

PTEN在肝纤维化中的研究进展

陈晴晴^{1,2,3}, 孙芬芬^{1,3*}, 张欣^{1,2,3}, 潘伟^{1,3}, 杨晓莹^{1,3*}

(1.江苏省免疫与代谢重点实验室,徐州医科大学病原生物学与免疫学教研室,江苏徐州 221004;
2.徐州医科大学临床医学系,江苏徐州 221004; 3.基础医学国家级实验教学示范中心(徐州医科大学),
江苏徐州 221004)

【摘要】 肝纤维化是指肝在修复各种致病因子所致肝损伤时出现的肝内弥漫性细胞外基质过度沉积。近年来,越来越多证据表明第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)参与肝纤维化进程。本文就PTEN调控肝纤维化的机制研究进行综述。

【关键词】 肝纤维化;第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因;肝星状细胞;肝细胞;肝巨噬细胞
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0092-04

Research progress of the role of PTEN chromosome in hepatic fibrosis

CHEN Qingqing^{1,2,3}, SUN Fenfen^{1,3*}, ZHANG Xin^{1,2,3}, PAN Wei^{1,3}, YANG Xiaoying^{1,3*}

(1. Jiangsu Key Laboratory of Immunity and Metabolism; Department of Pathogenic Biology and Immunology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China. 2. Department of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004. 3. National Experimental Teaching Demonstration Center of Basic Medicine (Xuzhou Medical University), Xuzhou 221004)

【Abstract】 Liver fibrosis is caused due to excessive deposition of diffuse extracellular matrix in the liver during repair of liver injury caused by various pathogenic factors. In recent years, an increasing body of evidence has suggested that the phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10 (PTEN) is involved in the development of liver fibrosis. We therefore reviewed the regulatory mechanism of PTEN in liver fibrosis.

【Keywords】 liver fibrosis; phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10 (PTEN); hepatic stellate cell; hepatocyte; liver macrophage

肝纤维化是肝对各种致病因子作出的病理反应,许多慢性肝脏疾病如病毒性肝炎、血吸虫病和原发性硬化性胆管炎等均可引起肝纤维化。若致病因素不能去除,肝纤维化会发展为肝硬化、肝癌,最终引起肝功能衰竭。肝纤维化发病机制复杂,涉

及肝星状细胞、肝细胞及肝巨噬细胞等多种细胞复杂的相互作用^[1]。其中,肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化被认为是肝纤维化形成的重要环节,其合成和分泌的细胞外基质在肝过度沉积可引起肝纤维化^[2-3]。肝巨噬细胞在肝纤维化

【基金项目】 国家自然科学基金(81871670, 81800718);大学生创业创新训练计划项目(201810313063X);徐州医科大学“挑战杯/创青春”重点培育项目(18ZK09);江苏高校品牌专业建设工程一期项目(PPZY2015B161)。

【作者简介】 陈晴晴(1996—),女,本科,主要从事代谢性疾病发病分子机制研究。E-mail: 1908679193@qq.com

【通信作者】 杨晓莹(1989—),女,博士,讲师,主要从事代谢性疾病发病分子机制研究。E-mail: yxyxiaoliqq@163.com

孙芬芬(1985—),女,硕士,实验师,主要从事炎性疾病发病分子机制研究。E-mail: fen_1208@163.com * 共同通信作者

发生发展中亦发挥重要作用,可介导和维持炎症信号。近年来大量研究证实,第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN) 是肝纤维化的重要调控因子,可通过调控肝细胞、HSCs 以及巨噬细胞广泛参与肝纤维化过程。本文综述了近年来 PTEN 调控肝纤维化机制。

1 PTEN

PTEN 是 1997 年人类发现的第一个具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶双重活性的抑癌基因,位于 10 号染色体 q23.3 区^[4]。PTEN 既存在于细胞质,也存在于细胞核中^[5]。PTEN 有四个功能结构域:N 端磷酸酶结构域,C2 结构域,C-尾(羧基端)结构域和 PDZ-BD 结构域^[6]。其中,N 端磷酸酶结构域与张力素和生长素同源,含有一个磷酸酶活性位点,活性位点既宽又深,使它能够容纳较大的底物,如 PIP3。C2 结构域可与 PTEN 的 N 端磷酸酶结构域相互作用,调节其磷酸酶活性。C-尾结构域磷酸化降低 PTEN 活性,而 PDZ-BD 结构域存在于许多蛋白质中,介导蛋白质间的相互作用。

PTEN 具有广泛的生物学功能,参与细胞增殖、存活、分化和能量代谢等生命过程。PTEN 的主要底物是脂膜 PIP 3 的一个组成部分,通过它可以阻止原癌基因 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的激活,这是协调细胞增殖、生长、存活和代谢的关键途径,PTEN 通过诱导细胞周期阻滞及负性调节细胞存活,从而调控细胞增殖^[5]。PTEN 还可通过其 C2 结构域和蛋白磷酸酶活性抑制细胞迁移,有研究证明 PTEN 的活性丧失与乳腺癌、前列腺癌及胆囊癌等多种原发性及转移性恶性肿瘤有关^[7-9]。PTEN 的升高通过调节 PI3K 依赖途径和其他独立途径来调控代谢转换,并负性调节肿瘤细胞的糖酵解和谷氨酰胺分解^[10]。越来越多的证据表明,PTEN 在纤维化疾病中发挥重要作用。肾纤维化、肝纤维化与肺纤维化等疾病中均发现 PTEN 表达下调^[11-13]。例如,在非酒精性脂肪肝模型中,发现 PTEN 通过其脂质磷酸酶活性负调控 PI3K/AKT 通路,从而在肝纤维化的发展中发挥重要作用^[14]。

2 PTEN 与肝纤维化

肝纤维化的发展涉及多种细胞,主要有肝星状细胞、巨噬细胞、肝细胞、髓源性抑制细胞及 B 细胞

与 T 细胞等免疫细胞^[15-16]。近年来,大量研究证实 PTEN 在肝纤维化的发生发展中发挥着重要作用。比如,在胆总管结扎肝纤维化大鼠模型中,发现肝组织与 HSCs 中 PTEN 的表达均降低^[17]。PTEN 可通过调控 HSCs 活化、肝巨噬细胞极化与肝细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等来调控肝纤维化。基于 PTEN 调控肝纤维化时涉及多种细胞参与,本文下面将分别予以综述。

2.1 PTEN 与肝星状细胞

肝损伤时,HSCs 可活化增殖为肌成纤维细胞,并分泌大量细胞外基质^[18],导致肝细胞功能受损。HSCs 的活化过程受诸多因素的调控,而 PTEN 在其活化过程中扮演重要角色。研究发现,大鼠肝纤维化进程中 PTEN 的 mRNA 与蛋白质表达均下调^[17],而 PTEN 基因上调可负性调控 PI3K/Akt 和 FAK/ERK 信号通路,抑制 HSCs 的活化和降低其存活能力,使 G0/G1 和 G2/M 期细胞周期阻滞,抑制 HSCs 增殖和促进细胞凋亡,从而改善肝纤维化^[19-20]。PTEN 通过其脂质磷酸酶活性,可将三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3) 脱磷酸化为二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2),从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号通路^[6]。报道显示,黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 可调节 HSCs 增殖,在大鼠胆管结扎进行性肝纤维化过程中 FAK 表达增强^[21]。在腺病毒编码野生型 PTEN 大鼠原代 HSCs 中,FAK 和 ERK 蛋白的表达均显著下降,进一步提示 PTEN 可能通过 FAK/ERK 信号通路调控 HSCs^[19]。亦有研究表明,PTEN 过表达可通过蛋白磷酸酶活性抑制活化的 HSCs 的 FAK 信号通路,继而调控肝纤维化^[22]。因此,调控 HSCs 中 PTEN 表达可能会改善肝纤维化,推测 PTEN 有望成为治疗肝纤维化的重要靶点。在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中,脂联素通过激活 PTEN/AKT 途径抑制 HSCs 活化,进而改善肝纤维化^[23]。另外, Li 等^[24] 亦证实橙皮苷衍生物 (hesperitin derivative, HD-11) 不仅可以减轻大鼠肝纤维化细胞外基质的沉积,而且还能在 TGF- β 1 诱导的 HSC-T6 细胞中下调 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原的表达,而 HD-11 可能通过靶向 PTEN/AKT 途径抑制 HSCs 的活化和增殖,从而改善肝纤维化。

越来越多的证据表明, RNA 如微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA 及小干扰

RNA 在肝纤维化的过程中亦起着重要作用^[25-27]。例如,miR-21 已被证实可在多种纤维化模型中可激活 HSCs,从而参与肝纤维化进程^[28]。Wei 等^[29]研究表明 miR-21 的过度表达可刺激 HSCs 的活化,降低 HSCs 中 PTEN 蛋白的表达,导致 AKT 活化,而 miR-21 表达下调则抑制 HSCs 的活化。进一步研究发现,miR-21 通过 PTEN/AKT 途径介导 HSCs 的纤维化作用,故认为 miR-21 可能成为治疗肝纤维化的新的分子靶点。此外,报道显示 miR-181b 与 miR-29b 均可介导 PTEN 信号通路参与肝纤维化^[12, 30]。综上,以 RNA 为靶点开发药物或治疗方案,间接地调控 PTEN 及其信号通路,可为治疗肝纤维化提供了新思路。

2.2 PTEN 与肝细胞

肝纤维化以细胞外基质在肝过度沉积为主要特征。除较为熟知的 HSCs^[2]外,肝细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)亦对细胞外基质沉积肝脏有重要贡献^[31]。EMT 状态的一个特征表现为 I 型胶原 mRNA 表达和 I 型胶原沉积均显著上调。研究发现,在小鼠体内肝细胞亦具有 EMT 和 I 型胶原合成的能力,继而参与肝纤维化的发生与发展过程^[31]。PTEN 的失活可能导致细胞失去基底极性和紧密连接,而这正是 EMT 的标志^[5]。TGF- β 1 可诱导人肝细胞的 miR-21 表达上调,进而负性调控 PTEN/AKT 信号通路,促进人肝细胞 EMT 发生,从而参与肝纤维化的发生发展^[32]。

2.3 PTEN 与肝巨噬细胞

枯否细胞(Kupffer cells, KCs)是肝中固有的巨噬细胞,在肝脏炎症、肝细胞死亡和肝纤维化中发挥重要的调控作用^[33]。KCs 可通过激活 HSCs 促进慢性肝损伤的肝纤维化,亦可通过降解细胞外基质和释放抗炎细胞因子来对抗炎症和纤维化。因此,调控 KCs 极化被认为是防治肝纤维化的重要策略^[34]。

PTEN 调控巨噬细胞的极化并影响其功能。在肝中,PTEN 通过其脂质磷酸酶活性负调控 PI3K/AKT 通路,而牛膝素可抑制 PI3K/AKT 信号通路与促进巨噬细胞向 M2 型极化来减轻炎症^[35],提示 PTEN 可能影响巨噬细胞分化及下调 TNF- α 的生成,进而调控肝纤维化的发生发展。髓系 PTEN 缺陷可通过促进 M2 巨噬细胞分化保护肝缺血再灌注损伤^[36]。在 CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化进展及逆转模型中,肝巨噬细胞中 PTEN 表达降低促进巨噬细胞

的 M2 表型,进一步研究发现 PTEN 可下调 PI3K/Akt/STAT6 信号通路,继而可促进巨噬细胞向 M2 型极化^[37]。此外,有研究表明,miR-21a 可通过抑制 PTEN 促进 KCs 的 M2 型极化^[38],继而参与肝纤维化发生发展。

近年来大量研究表明,免疫细胞如巨噬细胞、T 细胞及树突状细胞等的功能和代谢之间有着密切联系^[39-40]。因此,一个新兴的基础和临床研究领域“免疫代谢”越来越受到人们的关注^[41]。研究表明,M1 巨噬细胞代谢特点是以糖酵解为主要途径,而 M2 巨噬细胞则利用脂肪酸代谢和线粒体氧化磷酸化来满足能量需求^[42],因此,代谢途径可影响巨噬细胞极化和功能,进而参与纤维化过程^[43]。研究表明,PTEN 参与调控细胞糖脂代谢。PTEN 升高有助于生物体健康的代谢,其特点是能量消耗增加,身体脂肪积累减少^[10]。PTEN 通过 PI3K 依赖和独立的途径调控肿瘤细胞的糖酵解和谷氨酰胺分解,也可通过促进氧化磷酸化,减少糖酵解^[44]。而 PTEN 肝特异性敲除小鼠易发生脂肪肝,甘油三酯含量增加,载脂蛋白 B 含量降低^[45]。PTEN 转基因小鼠可使能量消耗增加、脂肪含量降低及胰岛素敏感性得到改善^[46]。这提示 PTEN 可能通过调控肝巨噬细胞代谢参与肝纤维化的发生发展,不过,具体机制仍有待进一步研究。

3 结论与展望

综上,PTEN 在肝纤维化的发生发展中发挥重要作用,其可能是肝纤维化干预的重要靶点。目前关于 PTEN 调控肝纤维化的研究主要集中在 PI3K/AKT 通路,也发现 PTEN 可调控巨噬细胞 M2 极化以及 EMT 发生,但具体机制尚待深究。鉴于 PTEN 在糖脂代谢中扮演重要角色,未来关于 PTEN 调节肝纤维化的研究,可能要着眼于涉及细胞的代谢重编程事件,将或寻得肝纤维干预的新靶标。

参考文献:

- [1] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3):181-194.
- [2] Zhang CY, Yuan WG, He P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(48): 10512-10522.
- [3] Omar R, Yang J, Liu H, et al. Hepatic stellate cells in liver fibrosis and siRNA-based therapy [J]. Rev Physiol Biochem

- Pharmacol, 2016, 172:1-37.
- [4] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. Science, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [5] Lee YR, Chen M. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(9):547-562.
- [6] Chen L. The functions of tumor suppressor PTEN in innate and adaptive immunity [J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(7):581-589.
- [7] Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression [J]. Anticancer Res, 2014, 34(3): 1387-1400.
- [8] Wise HM, Hermida MA. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(3):197-210.
- [9] Roa I, de Toro G, Fernández F, et al. Inactivation of tumor suppressor gene pten in early and advanced gallbladder cancer [J]. Diagn Pathol, 2015, 10:148.
- [10] Garcia-Cao I, Song MS, Hobbs RM, et al. Systemic elevation of PTEN induces a tumor-suppressive metabolic state [J]. Cell, 2012, 149(1):49-62.
- [11] Zhou J, Zhong J, Lin S, et al. Inhibition of PTEN activity aggravates post renal fibrosis in mice with ischemia reperfusion-induced acute kidney injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(5):1841-1854.
- [12] Yu F, Chen B, Dong P. HOTAIR epigenetically modulates PTEN expression via microRNA-29b: a novel mechanism in regulation of liver fibrosis [J]. Mol Ther, 2017, 25(1):205-217.
- [13] Parapuram SK, Thompson K, Tsang M, et al. Loss of PTEN expression by mouse fibroblasts results in lung fibrosis through a CCN2-dependent mechanism [J]. Matrix Biol, 2015, 43: 35-41.
- [14] Matsuda S, Kobayashi M. Roles for PI3K/AKT/PTEN pathway in cell signaling of nonalcoholic fatty liver disease [J]. ISRN Endocrinol, 2013, 2013:472432.
- [15] Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice [J]. Hepatology, 2013, 58(4):1461-1473.
- [16] Ma PF, Gao CC, Yi J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice [J]. J Hepatol, 2017, 67(4):770-779.
- [17] 郝礼森, 张晓岚, 李玉林, 等. 大鼠纤维化肝组织中 PTEN 的动态表达及其与肝星状细胞增殖和活化的关系 [J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(10):743-747.
- [18] Ruan W, Pan R, Shen X, et al. CDH11 promotes liver fibrosis via activation of hepatic stellate cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 508(2):543-549.
- [19] An J, Zheng L, Xie S, et al. Regulatory effects and mechanism of adenovirus-mediated PTEN gene on hepatic stellate cells [J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(4):1107-1120.
- [20] Hao LS, Zhang XL, An JY, et al. PTEN expression is down-regulated in liver tissues of rats with hepatic fibrosis induced by biliary stenosis [J]. APMIS, 2009, 117(9):681-691.
- [21] An J, Zheng L, Xie S, et al. Down-regulation of focal adhesion kinase by short hairpin RNA increased apoptosis of rat hepatic stellate cells [J]. APMIS, 2011, 119(6):319-329.
- [22] 魏月, 郝礼森, 任昌镇, 等. PTEN 过表达及突变对活化肝星状细胞黏着斑激酶信号转导的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(29):3562-3566.
- [23] Kumar P, Raeman R, Chopyk DM, et al. Adiponectin inhibits hepatic stellate cell activation by targeting the PTEN/AKT pathway [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(10):3537-3545.
- [24] Li WX, Chen X, Yang Y, et al. Hesperitin derivative-11 suppress hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting PTEN/AKT pathway [J]. Toxicology, 2017, 381:75-86.
- [25] Huang YH, Kuo HC, Yang YL. MicroRNA-29a is a key regulon that regulates BRD4 and mitigates liver fibrosis in mice by inhibiting hepatic stellate cell activation [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(2):212-220.
- [26] Jiang X. Long noncoding RNA: a new contributor and potential therapeutic target in fibrosis [J]. Epigenomics, 2017, 9(9): 1233-1241.
- [27] Bangen JM, Hammerich L, Sonntag R, et al. Targeting CCL4-induced liver fibrosis by RNA interference-mediated inhibition of cyclin E1 in mice [J]. Hepatology, 2017, 66(4):1242-1257.
- [28] Caviglia JM, Yan J, Jang MK, et al. MicroRNA-21 and Dicer are dispensable for hepatic stellate cell activation and the development of liver fibrosis [J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2414-2429.
- [29] Wei J, Feng L, Li Z, et al. MicroRNA-21 activates hepatic stellate cells via PTEN/Akt signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(5):387-392.
- [30] Zheng J, Wu C, Xu Z, et al. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 398(1-2):1-9.
- [31] Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, et al. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes *in vitro* [J]. J Biol Chem, 2007, 282(30):22089-22101.
- [32] Chen YL, Zhang X, Bai J, et al. Sorafenib ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis: potential roles in the inhibition of epithelial-mesenchymal transition and fibroblast activation [J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e665.
- [33] Osawa Y, Seki E, Adachi M, et al. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice [J]. Hepatology, 2010, 51(1):237-245.
- [34] Tacke F. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis [J]. J Hepatol, 2014, 60(5):1090-1096.